



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Pharmakodynamische und pharmakokinetische Effekte von S-(+)-Ketamin in einem experimentellen Schmerzmodell**

Autor: Thorsten Imhof  
Institut / Klinik: Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Ch. Konrad

Zum Phänomen der Chronifizierung von Schmerz existiert derzeit kein universell gültiges oder auf eine Ursache beschränktes Modell. Bei der Chronifizierung von Schmerzen spielen auf verschiedenen Ebenen des nozizeptiven Systems Sensibilisierungsprozesse eine große Rolle.

Unter dem Schlagwort „Wind-up“ ist die Sensitivierung von Hinterhornneuronen in der Schmerzforschung bekannt. Interessant für die von uns durchgeführte Studie war die Erkenntnis, dass das Phänomen des Wind-up durch Gabe von NMDA-Rezeptorantagonisten entscheidend beeinflusst werden kann. In der vorgelegten Studie wurden 27 Probanden in einem experimentellen Schmerzmodell unter Einwirkung von S-(+)-Ketamin versus Placebo untersucht (einfach verblindete Anordnung). In dem hier vorgestellten experimentellen Schmerzmodell wurde eine Stimulation von Hautrezeptoren durch Wärmeapplikation über eine Thermode am Thenar der linken Hand erreicht.

Als Messgrößen wurden der Ketaminspiegel sowie der Cortisolspiegel im Serum der Probanden zu bestimmten Zeitpunkten labor technisch ermittelt. Die Vitalparameter Blutdruck (systolisch und diastolisch), Herzfrequenz und pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung der Versuchspersonen wurden über den Versuchszeitraum beobachtet. Zu definierten Zeiten wurde die Reaktionszeit mittels eines standardisierten Computertests erfasst. Ein Schwerpunkt war die Überprüfung und Bestimmung der S-(+)-Ketaminspiegel nach Applikation zuvor berechneter Pumpraten. Angestrebt wurden zwei unterschiedliche Wirkspiegelplateaus mit jeweils 30 ng/ml und 50 ng/ml.

Es waren folgende Arbeitshypothesen zu überprüfen:

1. Unter dem Einfluss von S-(+)-Ketamin kommt es zur Modulation von Sensibilisierungsvorgängen.
2. Unter dem Einfluss von S-(+)-Ketamin werden die absolute Schmerzschwelle und die subjektive Schmerzempfindung verändert.
3. Die Gabe von S-(+)-Ketamin hat in den vorgesehenen subanästhetischen Dosen keine traumähnliche oder halluzinogene Erscheinungen zur Folge.
4. Die Gabe von S-(+)-Ketamin in den vorgesehenen subanästhetischen Dosen bewirkt keine Verlängerung der Reaktionszeiten.
5. Die angestrebten Serumkonzentration von 30 ng/ml und 50 ng/ml S-(+)-Ketamin werden durch kontinuierliche Infusion auf der Basis der Pharmakokinetik erreicht.
6. Die Gabe von S-(+)-Ketamin mit den vorgesehenen Serumspiegeln von 30 ng/ml und 50 ng/ml hat keinen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre System und die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung.
7. Die Gabe von S-(+)-Ketamin hat in den vorgesehenen subanästhetischen Dosen keine erhöhte Freisetzung von Cortisol zur Folge.

Als Parameter für die Sensitivierungsprozedur wurden  $\Delta T$  und  $\Delta E$  ermittelt (Parameter der dualen Sensibilisierung in einem thermischen Schmerzmodell). Für den Parameter  $\Delta E$  ergab sich eine signifikante Abnahme der Sensibilisierung, ausgeprägt in der Dosierung 30 ng/ml. Dies kann als Effekt des S-(+)-Ketamin gewertet werden, da entsprechende Muster in der Placebogruppe fehlen. Für  $\Delta T$  ergab sich keine signifikante Änderung in der Verumgruppe. Allerdings trat hier eine Abnahme der Sensibilisierung im zweiten Durchgang der Placebogruppe auf. Nach Ausschluss aller möglichen Fehlerquellen muss dies als klassischer Placeboeffekt gewertet werden, da die Probanden hier eine pharmakologische Wirkung erwartet hatten. Für den Parameter Schmerzintensität wurde ermittelt, dass die Schmerzreize im Mittel wiederum bei 30 ng/ml S-(+)-Ketamin geringer eingeschätzt wurden als bei 0 ng/ml oder 50 ng/ml. In der Placebogruppe gab es hier keinen Effekt. Es zeigte sich weiter, dass unter den gegebenen Dosen keine signifikanten Einflüsse auf das kardiovaskuläre und endokrinologische System, sowie der Reaktionszeit zu verzeichnen waren.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie unterstreichen die Bedeutung der NMDA-Antagonisten in der Schmerztherapie und geben Anlass zu weiteren Untersuchungen zum Einsatz von S-(+)-Ketamin in der Schmerztherapie.